

АНАЛИЗ АССОРТИМЕНТА ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ В ПРОИЗВОДСТВЕ ТАБЛЕТОК

Витебский государственный
медицинский университет

В последние годы за рубежом получены новые вспомогательные вещества для использования в таблеточном производстве. В статье приводятся результаты анализа ассортимента вспомогательных веществ, применяющихся белорусскими производителями таблеток.

Таблетки должны удовлетворять противоречивым показателям качества: они должны быстро распадаться и легко высвобождать действующее вещество и в то же время быть прочными при фасовке, транспортировке и хранении [2]. Чтобы обеспечить надлежащее качество таблеток, придать им определенные свойства, в их состав вводят вспомогательные вещества. Ассортимент вспомогательных веществ характеризуется разнообразием назначения и происхождения [7].

В последнее десятилетие арсенал вспомогательных веществ, используемых в производстве таблеток, значительно расширился. При получении таблеток методом прямого прессования применяют порошкообразную целлюлозу [4], различные модификации безводной лактозы (фарматоза 100 M, DCL 11, сыпучая красная смола). Безводная лактоза обладает хорошей прессуемостью и сыпучестью, ее способность к прессованию сохраняется даже при тонком измельчении порошка [10,13].

За рубежом в таблеточном производстве широкое распространение получила микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ): авицел PH 101, PH 102, PH 102 S, PH 200, вивапур 101 KT, 101 KN, 190 G и др. [8,12] Микрокристаллическая целлюлоза обладает хорошей прессуемостью и даже в небольших количествах (5 - 20%) может использоваться для повышения прочности таблеток [6]. Получены сорта микрокристаллической целлюлозы и без-

водной лактозы, обладающие высокой сыпучестью, легко проходящие через воронку диаметром 1 мм и используемые в производстве микротаблеток [11].

Как уже было отмечено, многие вспомогательные вещества, применяемые в производстве таблеток, выполняют несколько функций – наполнителя и связывающего, наполнителя и разрыхлителя, разрыхлителя и антифрикционного. Компания Avebe (Голландия) производит декстрин торговой марки Primogran W, отвечающий требованиям Фармакопеи США и Европейской фармакопеи, обладающий сразу тремя свойствами – наполнителя, связывающего и разрыхлителя [9]. Сочетание таких свойств позволяет значительно уменьшить расход вспомогательных веществ в производстве таблеток. Так, получены таблетки парацетамола, содержащие всего 12% вспомогательных веществ [5].

Компания Avebe предлагает фармацевтическому рынку вспомогательные вещества для таблеточного производства нового класса – супердезинтеграторы [9]. Это приможель, приможель LV, приможель SF, приможель LP. Все они представляют собой различные модификации натриевой соли гликолята крахмала, которые благодаря свойству сильно набухать обладают мощным дезинтегрирующим эффектом [5]. К этому же классу вспомогательных веществ относятся примеллоза и примеллоза SF, представляющие собой натриевые соли кросскармеллозы, разрабатываемые на основе целлюлозы. Сверхдезинтегрирующий эффект этих веществ обусловлен капиллярным строением целлюлозы [5].

Продолжаются исследования по разработке новых вспомогательных веществ, обладающих связывающими свойствами. В их качестве используют Пазелли MD 10 PH (мальтодекстрин – Фармакопея США), Прежель RA 5 PH (предварительно желатинированный крахмал – Фармакопея США) [9].

В этой связи проблема исследования ассортимента вспомогательных веществ, применяющихся производителями Республики Беларусь, является весьма актуальной.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Анализ применяемых в таблеточном производстве Республики Беларусь вспомогательных веществ проводили на базе Могилевской областной контрольно-аналитической лаборатории. Всего проанализировано 135 Фармакопейных и Временных фармакопейных статей. Из них 121 (89,6%) таблетированных форм производится в Республике Беларусь и 14 (10,4%) представляют собой фасовку готовой продукции, производимой за рубежом (диаграмма 1).

Производство таблеток в Республике Беларусь осуществляют 6 предприятий: ОАО «Белмедпрепараты» - 64 наименования (52,9%), Борисовский завод медицинских препаратов - 50 наименований (41,3%), ООО «Медэкстракт» - 4 наименования (3,31%), «Диалек», СП ООО «Фармлэнд» и Смолевичский механический завод – по 1 наименованию (0,83%). Данные представлены на диаграмме 2.

Фасовкой готовой продукции занимаются 3 предприятия – АО «Фарматех», ОАО «Белмедпрепараты» и СП ООО «Фармлэнд» (диаграмма 3).

Как видно из диаграммы, наибольшее количество наименований фасованной продукции выпускает СП ООО «Фармлэнд» - 11 наименований, что составляет 78,6%, ОАО «Белмедпрепараты» - 2 наименования, что составляет 14,3% и АО «Фарматех» - 1 наименование – 7,1%.

При анализе вспомогательных веществ учитывали, что одно и то же вещество может выполнять различную функцию в составе таблеток. Так, крахмал относится к группе наполнителей, в то же время в качестве крахмального клейстера может использоваться в виде связывающего вещества, характеризуется разрыхляющими свойствами, улучшает скольжение таблеточной массы и препятствует ее прилипанию к поверхности матриц и пуансонов (антифрикционное действие). Поэтому при анализе частоты употребления того или иного вспомогательного вещества его учитывали в разных группах (например, сахарозу – как разбавитель, связывающее вещество и корригент вкуса).

Всего при производстве таблеток белорусскими производителями использовалось 38 наименований вспомогательных веществ.

При анализе используемых наполнителей (разбавителей) выявлено, что наиболее часто в производстве таблеток применяется крахмал (92 наименования), молочный сахар встречается в 32 препаратах, в 10 наименованиях используются магния карбонат основной и желатин. Широко применяемая за рубежом в производстве таблеток целлюлоза микрокристаллическая встречается только в 4 наименованиях из 121. По 2 раза встречаются натриевая соль сульфата целлюлозы, декстрин и кальция фосфат. И всего в одно наименование таблеток введены магния оксид и сорбит (рис. 1).

Исследование показало, что при производстве таблеток белорусские производители используют ограниченное количество наименований связывающих веществ – желатин, поливинилпирролидон, поливиниловый спирт и патока крахмальная

- 1- поливинилпирролидон – 17 наименований
- 2- желатин -10
- 3- поливиниловый спирт –2
- 4- патока крахмальная -1 (рис. 2).

При анализе связывающих веществ не учитывали крахмал, который используется в качестве связывающего в виде крахмального клейстера, так как в представленной нам нормативной документации не было указано, с какой целью применяется крахмал.

В качестве разрыхлителей в производстве таблеток использовались крахмал (92 наименования), обладающий способностью к набуханию и улучшающий смачиваемость и водопроницаемость таблеток; 2 наименования вспомогательных веществ, относящихся к набухающим разрыхлителям (желатин – 10 наименований и метилцеллюлоза – 18 наименований) и 4 наименования веществ, улучшающих смачиваемость (крахмал, сахар – 35 наименований, твин-80 – 11 наименований и аэро-

сил - 13). Удельный вес разрыхляющих веществ представлен на рис. 3 и 4.

В качестве антифрикционных веществ установлено применение 6 наименований: крахмала, кальция (магния) стеаратов, талька, кислоты стеариновой и аэросила (рис.5).

Установлено применение 11 корригентов, из них 3 использовались для исправления вкуса, 1 – запаха и 7 – цвета. Удельный вескорригентов вкуса представлен на диаграмме 4.

Необходимо отметить, что все используемые корригенты вкуса одновременно выполняют функцию наполнителей – сахар, сорбит и лактоза. Для улучшения запаха в одном наименовании таблеток применялся ванилин, еще в одном - эссенция ароматическая пищевая.

Для коррекции цвета использовалось 6 красителей и 1 пигмент – титана двуокись, который встречался в 16 препаратах. В качестве красителей использовались тропеолин 00, кислотный красный, тартразин, икразолоновый желтый, хинолиновый желтый Е-104 и желтый водорастворимый КФ-6001 (рис. 6).

Удельный вес таблеток, покрытых оболочкой, составил 16,53% (20 наименований из 121) .

При нанесении покрытий на таблетки использовались:

- мука – 1 наименование
- магния карбонат основной – 5 наименований
- масло вазелиновое – 1 наименование
- воск пчелиный – 9 наименований
- поливинилпирролидон – 3 наименования
- титана двуокись - 15
- шеллак – 2

Анализ Государственного реестра лекарственных средств Республики Беларусь[1] показал, что ни одно из вспомогательных веществ, применяющихся в производстве лекарственных форм, не имеет государственной регистрации.

Государственная фармакопея XI издания [3] рекомендует в качестве вспомогательных веществ для таблеточного производства 53 наименования. Из них бело-

русские предприятия используют всего 30 наименований, что составляет 56,6%.

ВЫВОДЫ

В ходе исследования установлено, что:

- ♦ производство таблеток в Республике Беларусь осуществляют 6 предприятий: ОАО «Белмедпрепараты», Борисовский завод медицинских препаратов, ООО «Медэкстракт», Диалек, СА ООО «Фармлэнд» и Смолевичский механический завод;
- ♦ в Государственном реестре лекарственных средств Республики Беларусь не зарегистрировано вспомогательных веществ для получения лекарственных форм, в том числе и таблеток;
- ♦ всего при производстве таблеток белорусскими производителями использовалось 38 наименований вспомогательных веществ, в том числе 30 из рекомендуемых Государственной фармакопеей;
- ♦ наиболее часто в таблеточном производстве Беларуси применялся крахмал (92 наименования из 121), который в таблетках играл роль наполнителя, разрыхлителя, антифрикционного вещества и, возможно, связывающего;
- ♦ в качестве наполнителей чаще других использовались лактоза, магния карбонат основной; в качестве связывающих – поливинилпирролидон, желатин, поливиниловый спирт и микрокристаллическая целлюлоза; в качестве разрыхлителей – сахар, аэросил и твин-80; в качестве антифрикционных – кальция и магния стеараты, кислота стеариновая, тальк и аэросил;
- ♦ установлено применение 11 корригентов, из них 3 использовались для исправления вкуса, 1 – запаха и 7 – цвета.

Необходимо отметить применение белорусскими фармацевтическими предприятиями традиционных, давно известных вспомогательных веществ и ограниченное внедрение в производство современных веществ с новыми свойствами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственный реестр лекарственных средств. – Минск, Минсктиппроект. – 2002. – С. 11 – 69.
2. Гурин И.С. Классификация таблеток и их качество. – Л., 1982. – С. 130.
3. ГФ XI издания, выпуск 2. – М., Медицина. – 1990. – С. 154 – 160.
4. Кугач В.В. Проблемы прямого прессования лекарственных препаратов// Вестник фармации. – 1998. – С. 6 – 9.
5. Куулен Л., Арендс-Шольте А.В., Грубен-Рутгерс К.Л. Наполнители на основе крахмала в таблетках парацетамола// Avebe Glucosa, Веендам, Нидерланды. – 2000. – 6 с.
6. Никова Т., Шекерджийски Р., Димитров Е. Сравнително изследване на Elcema и Avicel PH101 като помощно вещество за твърди дозиращи лекарствени форми. II. Таблетки, приготвени по метода на директно таблетирание// Фармация(Бълг.). – 1994. – 42, №5. – С. 25 – 29.
7. Чуешов В.И., Зайцев А.И., Шебанова Т.С., Чернов Н.Е. Промышленная технология лекарств. – Харьков, Изд-во НФАУ. – 2002. Т.2.
8. Akande F., Ford J., Rubinstein M. Effect of dwell times on the pre- and main compression of A 1:1 paracetamol microcrystalline cellulose mixture// J. Pharm. And Pharmacol. – 1995. – 47, №12 B. – P. 1102.
9. Ansel H.C., Allen L.V., Popovich N.G. Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems/ - Baltimore, Maryland. – 1999.- 595 p.
10. Eberhard N., Jurgen W. Coating of cellulose products with colloidal silicon dioxid. Investigations to improve tableting behaviour using low dose tablets ts an example// Drug made Ger. – 1996. – 39, №3. – p. 104 – 107.
11. Flemming J., Mielck J.B. Requirements for the production of microtablets: suitability of direct compression excipients estimated from powder characteristics and flow rates// Drug Dev. And Ind. Pharm. – 1995. – 21, №19. – P. 2239 – 2251.
12. Lahdenpaa E., Niskanen M., Yliruusi J. Study of some essential physical characteristics of three Avicel PH grades using a mixture desing// Eur. J. Pharm. And Biopharm. – 1996, 42, №3. – P. 177- 182.
13. Mbali-Pemba C., Dominic C. Lactose texture monitoring during composting. II. Detailed textural analysis in pore groups// Drug Dev. and Ind. Pharm. – 1995. – 21, №5. – P. 623 – 631.

SUMMARY

V.V.Kugach, J.Kostantin, I.I.Lazebnaja

ANALISIS OF ASSORTIMENT OF AUXILIARY SUBSTANCES USED IN MANUFACTURE OF PILLS

New auxiliary substances were received last years abroad for using in manufacture of tablets. The results of analysis of assortment of auxiliary substances using byelorussian sires of tablets are leaded in the article

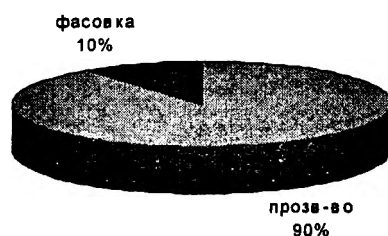


Диаграмма 1. Соотношение производства таблеток и фасовки готовой продукции

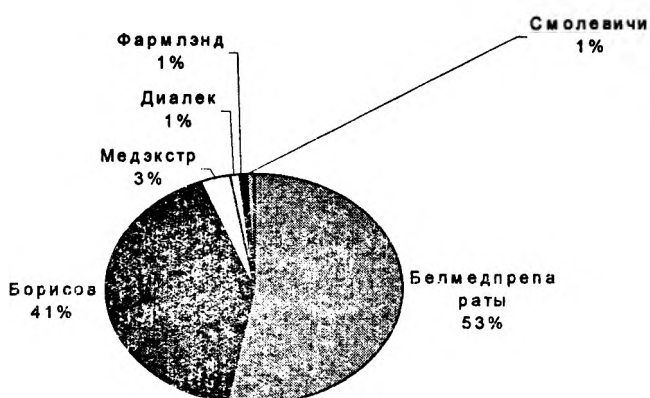


Диаграмма 2. Производство таблетированных препаратов фарм. предприятиями



Диаграмма 3. Фасовка таблетированных препаратов предприятиями Беларуси

Диаграмма 4. Корригенты вкуса

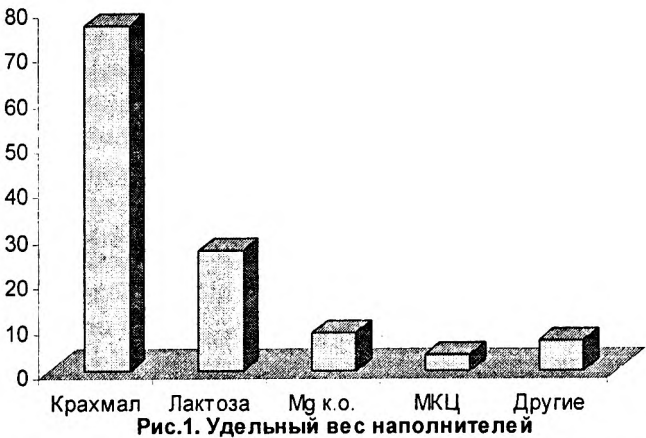
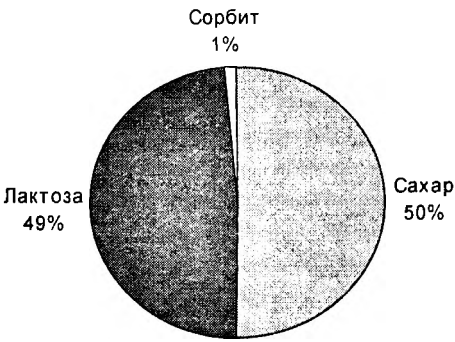


Рис.1. Удельный вес наполнителей

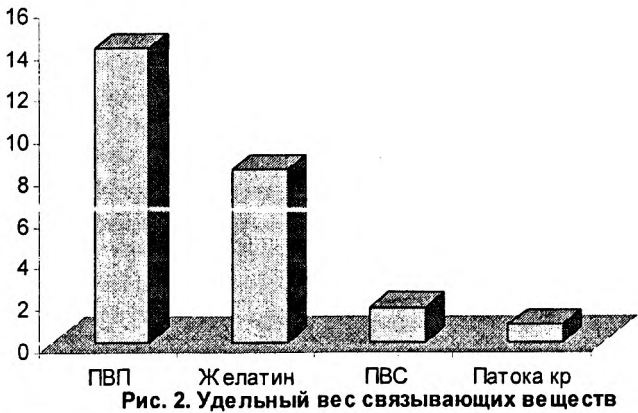


Рис. 2. Удельный вес связывающих веществ

Рис.3. Удельный вес разрыхлителей набухающего действия

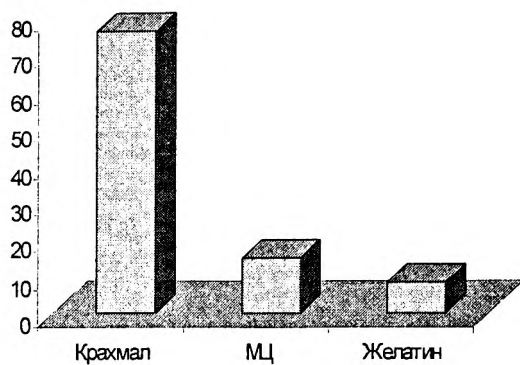


Рис. 4. удельный вес разрыхлителей, улучшающих смачиваемость

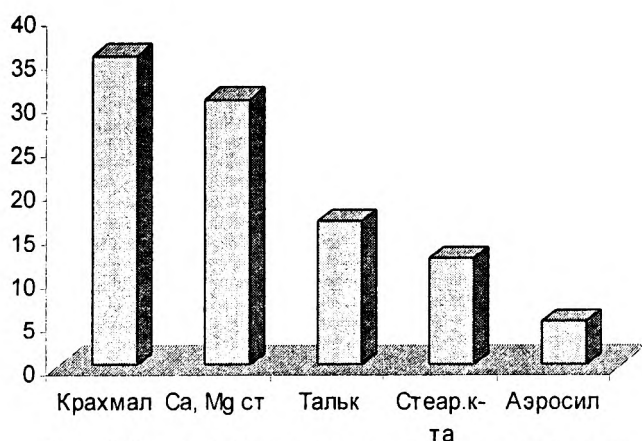
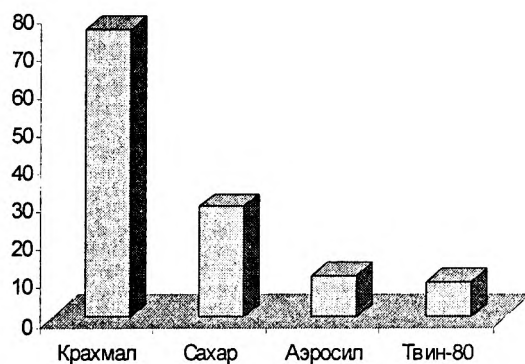


Рис. 5. Удельный вес антифрикционных веществ

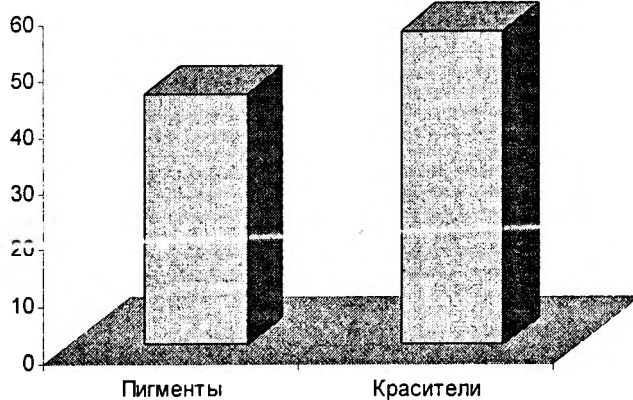


Рис. 6. Корригенты цвета